

**Л**ямблии (*Giardia lamblia*, *Giardia intestinalis*) — самые распространенные среди простейших возбудители на Земле. Инвазированность лямблиями среди детей в мире составляет, по данным ВОЗ, 15–20%. В России регистрируется ежегодно более 130 случаев лямблиоза, из которых более 70% составляют дети в возрасте до 14 лет. В различных регионах распространенность этой инвазии может варьировать в зависимости от особенностей санитарно-бытовых условий и возможностей диагностики. Сложность диагностики лямблиоза заключается в том, что его симптоматика очень сходна с другими заболеваниями пищеварительного тракта: хроническим гастродуоденитом, заболеваниями кишечника, патологией желчевыводящих путей. Лямблии, инвазируя тонкую кишку, прикрепляются к микроворсинкам поверхности кишечного эпителия, повреждая слизистую оболочку (СО) и вызывая нарушения ее функций. Массивная инвазия лямблиями может сопровождаться симптомами общей интоксикации, при длительном течении лямблиоза возможно нарушение физического развития ребенка. В то же время довольно часто встречается бессимптомное и латентное течение лямблиоза.

Вопросы совершенствования лечения лямблиоза также весьма актуальны, поскольку широко применяемые ранее препараты группы нитроимидазолов и нитрофуранов теряют свою эффективность в связи с растущей к ним резистентностью паразитов. Поэтому не прекращается поиск новых препаратов. Отечественные авторы рекомендуют включать в терапию лямблиоза также иммуномодулирующие препараты. Рекомендуемые схемы терапии существенно отличаются по составу препаратов и продолжительности, а реальная их эффективность в отечественных условиях остается неясной.

**Целью** данной работы было уточнение клинических проявлений лямблиоза в зависимости от возраста, его эндоскопических и морфологических признаков, а также совершенствование терапии лямблиоза с учетом иммунологических и микробиологических данных.

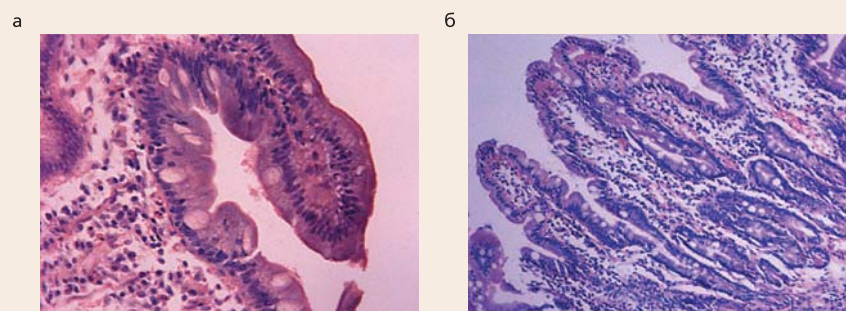
### Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 124 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет, которые были подразделены на 3 группы: 1-ю группу составили 42 пациента с лямблиозом; 2-ю группу — 62 ребенка с сочетанием лямблиоза и *Helicobacter pylori* (НР)-ассоциированной гастродуоденальной патологии; 3-ю группу — 20 детей с НР-ассоциированной гастродуоденальной патологией. Среди детей с лямблиозом (1 и 2 группы) 20 были в возрасте

**Рис.1. Симптом пигментации пупка и белой линии живота, патогномоничный для лямблиоза у детей**



**Рис. 2 (а и б) — морфологические изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при лямблиозе**



## Современное течение лямблиоза у детей



**Е.А. КОРНИЕНКО,**

заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФПК и ПП Санкт-Петербургской государственной педиатрической медакадемии, профессор, доктор медицинских наук

**С.Н. ДРОЗДОВА,**

ассистент кафедры гастроэнтерологии

**Н.М. КАЛИНИНА,**

начальник научно-исследовательского отдела клинической лаборатории Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины МЧС России, профессор, доктор медицинских наук

**Л.В. ЧИНЕНОВА,**

врач научно-исследовательского отдела

3–6 лет, 21 — в возрасте 7–10 лет, 35 — 11–14 лет и 28 — в возрасте 15–17 лет.

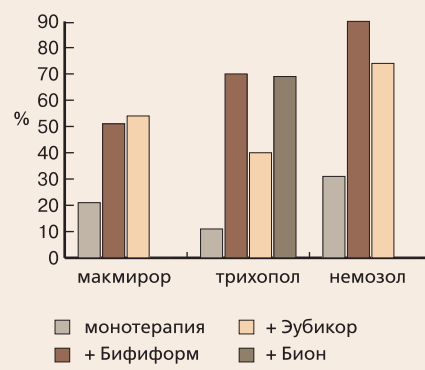
Всем обследованным проводилось анкетирование для оценки выраженности клинических симптомов, исследование кала на лямблии методом микроскопии с окраской раствором Люголя, исследование крови на антитела к лямблиям методом иммуноферментного анализа, фиброэзофагогастродуоденоскопия с биопсией из антрального отдела желудка и постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки (ДПК), морфологическое исследование биоптатов, уреазный Хелипил-тест, дыхательный Хелик-тест. Детям с установленным лямблиозом проводились также дыхательный водородный тест и гликемическая кривая с нагрузкой лактозой. Иммунологическое исследование детей с лямблиозом включало оценку в биоптатах ДПК уровня провоспалительных (интерлейкин-8 (IL-8), гамма-интерферон (INF-γ) и противовоспалительных (интерлейкин-10 (IL-10) цитокинов, микробиологическое — посев кала на дисбактериоз. Исследование проведено дважды: до начала лечения и через 2 недели после его окончания.

Лечение лямблиоза проводилось тремя основными противолямблиозными препаратами, в соответствии с чем дети с лямблиозом были подразделены на 3 подгруппы: дети 1 подгруппы (43 человека) получали *нифуратель* (макмирор) в дозе 15 мг/кг 10 дней; 2 подгруппы (64 человека) — метронидазол (трихопол) в дозе 20 мг/кг 10 дней; 3 подгруппы (22 человека) — албендазол (немозол) в дозе 10 мг/кг 7 дней. Часть пациентов на фоне терапии основным препаратом получали также пробиотики: 36 детей — *Бифиформ*® по 1 капсуле 2 раза в день, 16 детей — *бион-3* по 1 таб. 1 раз в день, 41 ребенок — *эубиор* по 1 порошку 3 раза в день, лечение ими проводилось на протяжении 2 недель.

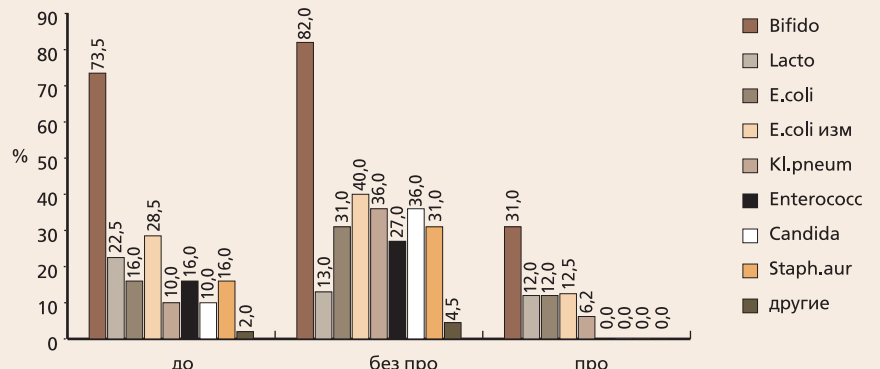
### Результаты

**Клиническая симптоматика.** Болевой синдром при лямблиозе характеризовался в основном болями в области пупка (53%), в старшем возрасте в сочетании с болями в эпигастрии (37%) и подреберьях (16%). Для детей с НР-ассоциированными заболеваниями были характерны боли в эпигастрии (65%), при сочетанной инфекции симптоматика была смешанной и боли локализовались как в эпигастрии (48%), так и в области пупка (48%) и правом подреберье (11%). Чем старше был возраст детей, тем более упорный болевой синдром они описывали: так, ежедневные боли в животе наблюдались у 15% детей в возрасте 3–6 лет и у 32% в возрасте 15–17 лет, а на сильные боли жаловались 5% детей младшей и 18% детей старшей возрастной группы.

**Рис.3. Сравнительная эффективность лечения лямблиоза с включением про- и пребиотиков и без них**



**Рис.4. Изменения микробиоценоза кишечника при лямблиозе и после его лечения с включением пробиотиков и без них**



Среди диспепсических симптомов при лямблиозе доминировала диарея (72%), причем наблюдалась она во всех возрастных группах. В группе НР диареи не было ни у одного из пациентов. Рвота и тошнота также чаще наблюдались при лямблиозе, чем при НР — соответственно в 24% и 10% (рвота) и 30% и 22% (тошнота). Для детей с НР были более свойственны изжога (25% против 10% при лямблиозе) и отрыжка (40% против 12% при лямблиозе).

Среди объективных симптомов лямблиоза наиболее информативным признаком была пигментация пупка и белой линии живота (рис.1), этот симптом имел 100%-ную специфичность и 78%-ную чувствительность. Для сравнения, обнаружение антител к лямблиям методом ИФА имело значительно меньшую точность: специфичность его составила 95%, чувствительность — 36,5%.

Среди детей с лямблиозом большинство (55%) имели те или иные аллергические проявления, в группе НР они наблюдались гораздо реже (20%). У 22% детей с лямблиозом имела место эозинофилия, причем частота ее нарастала с возрастом: если у детей 3–6 лет она встречалась в 10% случаев, то в 11–14 лет — в 30%. У 80% больных лямблиозом имелись признаки дисфункции сфинктера Одди, что подтверждалось данными эхохолестеографии, у 30% отмечалось повышение уровня щелочной фосфатазы в крови. Дуоденальная дисмоторика и дуоденогастральный рефлюкс наблюдались у 40% детей с лямблиозом и только у 10% детей с НР. Напротив, гастроэзофагеальный рефлюкс и эзофагит были выражены у 45% больных НР и лишь у 14% детей с лямблиозом.

**Эндоскопические изменения слизистой оболочки желудка и луковицы ДПК** при лямблиозе были выражены незначительно и характеризовались поверхностным гастритом у 45%, в 55% отмечена нормальная эндоскопическая картина. При НР, напротив, воспалительные изменения СО желудка и луковицы ДПК наблюдались в 100%, при этом у 20% детей обнаружен нодулярный антральный гастрит, 6% — эрозивный гастрит, 12% — эрозивный бульбит, 6% — язвы луковицы ДПК.

Лямблиозу свойственны изменения постбульбарного отдела ДПК, они были выражены у всех больных, при этом в 55% имели место признаки лимфоэктазии. При НР отмечены лишь поверхностные изменения СО постбульбарного отдела ДПК, они наблюдались у 75% больных.

**Морфологически** в ДПК (рис.2) при лямблиозе во всех случаях был выражен дуоденит с плотной лимфоплазматочной инфильтрацией, в 100% — с присутствием эозинофилов и лишь в 15% — нейтрофилов, в 95% отмечено увеличение количества интерэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ). У 48% детей с лямблиозом были признаки незначительной атрофии СО с укорочением ворсин и углублением крипт (в 30%). У детей с НР ни в одном случае не обнаружено признаков атрофии СО ДПК, повышение ИЭЛ наблюдалось в 30%, нейтрофилов и эозинофилов — в 40%.

По данным водородного теста и гликемической кривой с нагрузкой лактозой, признаки вторичной лактазной недостаточности обнаружены у 88% детей с лямблиозом. У 73% больных с лямблиозом при посеве кала отмечено снижение количества бифидо- и лактобактерий, у 34% — рост различных условно-патогенных бактерий, в том числе у 28,5% — *E.coli* с измененными свойствами, у 10 — *Kl. pneumoniae*, у 16% — *Staph.aureus*, у 10% — *Candida*.

Изучение уровня про- и противовоспалительных цитокинов в СО ДПК показало, что при лямблиозе у 80,5% детей был значительно повышен уровень противовоспалительного цитокина IL-10 (в среднем составил  $238 \pm 34,2$  пг/мг), а также провоспалительного гемокина IL-8 ( $258,3 \pm 52,6$  пг/мг), провоспалительный цитокин INF-γ был повышен лишь у 5,5%

больных, а его средний уровень составил  $35,2 \pm 11,3$  пг/мг. Соотношение IL-10/INF- $\gamma$  составило 6,2, т.е. в СО значительно преобладали противовоспалительные цитокины.

**Оценка эффективности терапии.** Мы оценили эффективность лечения лямблиоза при применении монотерапии наиболее популярными противолямблиозными препаратами, она оказалась низкой во всех исследуемых подгруппах. Эрадикация лямблий была достигнута при монотерапии макмирором у 21,4% больных, трихополом — у 12,5%, немозолом — у 33%. При самой низкой эффективности лечение трихополом сопровождалось самым большим числом побочных реакций: тошнотой (14%), металлическим вкусом во рту (18%). У одного ребенка (2,5%), получавшего макмирор, отмечена аллергическая сыпь. Побочных реакций на немозол не было ни у одного из получавших его детей.

Включение в схему про- и пребиотиков позволило существенно повысить эффективность терапии (рис.3). Так, назначение **Бифиформа**® на фоне макмирора позволило достичь эрадикации лямблий у 82% больных, на фоне трихопола — у 70,5%, на фоне немозола — у 87,5%, и это самый высокий показатель среди всех 3 групп, принимавших пробиотические

препараты. Высокая эффективность может быть обусловлена в т.ч. биоиммуномодулирующим свойством пробиотика **Бифиформа**®, описанным ранее многими авторами. Назначение эубикора имело несколько более низкую эффективность, дополнение им терапии макмирором привело к эрадикации лямблий у 55% детей, назначение с трихополом — у 40%, с немозолом — у 75%. Пробиотик бийон-3 назначался только в сочетании с трихополом, при этом эффективность терапии повысилась до 69%.

Назначение пробиотиков, например **Бифиформа**®, существенно влияло на характер кишечной микрофлоры. Так, при назначении монотерапии противолямблиозным препаратом, дисбиотические отклонения микробиотоза только нарастали: снижение бифидо- и лактобактерий наблюдалось у 82% детей, частота обнаружения условно-патогенных микробов увеличилась до 42% (рис.4). После курса пробиотиков снижение бифидо- и лактобактерий выявлено у 30% детей, а рост условно-патогенной флоры отмечен лишь у 12%.

Назначение пробиотиков, в частности **Бифиформа**®, меняло цитокиновый статус СО ДПК (рис. 5): наблюдалось достоверное снижение противовоспалительного IL-10 при сохранении исходного уровня провоспалительных цитокинов IL-8 и INF- $\gamma$ , соотношение IL-10/INF- $\gamma$  снизилось с 6,7 до 3,4 ( $p < 0,05$ ). На фоне монотерапии противолямблиозными препаратами отмечено некоторое снижение

всех цитокинов без изменения их соотношения (5,7 до и 5,0 после лечения,  $p > 0,05$ ).

Эрадикация лямблий сопровождалась снижением уровня как про-, так и противовоспалительных цитокинов в СО ДПК (рис.6), противовоспалительный IL-10 снизился особенно значительно (56,0 пг/мг против 154,2 пг/мг при неудачном лечении,  $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

Многочисленные исследования проблемы лямблиоза у детей свидетельствуют о том, что лямблии колонизируют верхние отделы тонкой кишки, в особенности ДПК, нарушая структуру и функции ее слизистой оболочки. Однако лямблиоз далеко не единственная причина поражения ДПК. Гастродуоденальная патология, ассоциированная с инфекцией НР, является не менее частой причиной ее поражения. Многим детям приходится сталкиваться с сочетанной инвазией лямблиями и НР. В чем разница между этими хроническими инвазиями, какие клинические, морфологические и функциональные нарушения свойственны каждой из них, позволило выяснить данное исследование. При всей неспецифичности клинических симптомов лямблиоза нам удалось обнаружить некоторые свойственные только ему признаки. Так, симптом пигментации области пупка и белой линии живота является, по нашим данным, очень специфичным и весьма чувствительным для лямблиоза симптомом в детском возрасте, который сравним по информативности с лабораторными методами. Клиническая симптоматика лямблиоза у детей характеризуется обычно сочетанием болей в области пупка, а в старшем возрасте также болей в эпигастрии и подреберьях, с диспепсическими расстройствами: диареей, тошнотой и рвотой. В отличие от лямблиоза НР свойственны боли в эпигастрии в сочетании с изжогой и отрыжкой. Для лямблиоза характерна дуоденальная дисмоторика в сочетании с дуоденогастральным рефлюксом, для НР — гастроэзофагеальный рефлюкс с развитием эзофагита. НР-инфекция поражает желудок и луковицу ДПК с развитием различных форм хронического гастродуоденита, в том числе нодулярных и эрозивных, язвенной болезни, при лямблиозе максимальные изменения возникают в постбульбарном отделе

ДПК, характерно развитие субатрофии и лимфофлаза. Морфологически лямблиоз всегда сопровождается дуоденитом, у половины детей — с признаками атрофии ворсин, у трети — углублением крипт, практически во всех случаях имеется увеличение количества ИЭЛ и эозинофилов. В 88% лямблиоз сопровождается вторичной лактазной недостаточностью, в 73% — дисбактериозом кишечника.

Проведенное исследование показало, что при лямблиозе, вероятно, за счет раздражения клеток кишечного эпителия, значительно повышается продукция последним хемокина IL-8. Нами обнаружено существенное повышение противовоспалительных цитокинов (IL-10) в СО ДПК на фоне почти нормального уровня провоспалительных (INF- $\gamma$ ). Это указывает на особенности дифференцировки Т-хелперов при лямблиозе. Этим, вероятно, объясняется типичная для лямблиоза эозинофильная инфильтрация СО ДПК, а также повышение уровня эозинофилов в периферической крови и склонность детей с лямблиозом к аллергическим реакциям. Эрадикация лямблий сопровождается достоверным снижением преимущественно противовоспалительных цитокинов.

Терапия пробиотиками способствует нормализации кишечного биоценоза, приводит к достоверному снижению противовоспалительных цитокинов и поддерживает повышенный уровень провоспалительных. Вероятно, пробиотики (т.е. входящие в их состав живые бактерии) вызывают переключение дифференцировки Т-хелперов с Th2 на Th1, тем самым активируя воспалительную реакцию организма и способствуя элиминации паразитов. Включение пробиотиков, особенно комбинированных, таких как **Бифиформа**®, в схему лечения лямблиоза способствовало значительному повышению эффективности терапии, причем этот позитивный результат не зависел от характера основного противолямблиозного препарата. В противоположность схемам с про- и пребиотиками монотерапия любым из применяемых на практике противолямблиозных препаратов (нифуратель, метронидазол, албендазол) имела низкую эффективность. На основании полученных данных можно рекомендовать включение пре- и пробиотиков в схему противолямблиозной терапии для повышения ее эффективности.

Рис.5. Изменение уровня цитокинов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки при лечении лямблиоза: а) без пробиотиков, б) с пробиотиками

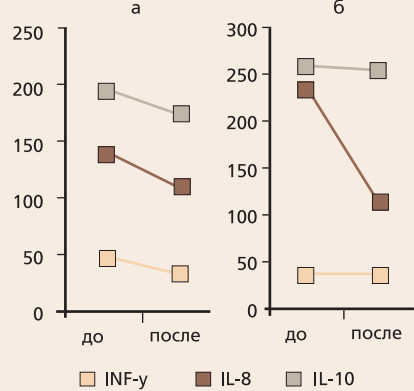
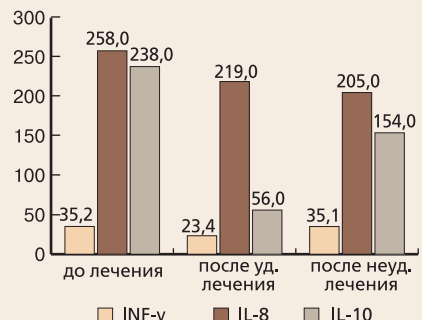


Рис.6. Уровень цитокинов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки до и после удачного и неудачного лечения лямблиоза



**ДЛЯ ЗДОРОВОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ**



Перед употреблением ознакомьтесь с инструкцией по применению

## БИФИФОРМ®

- Бифиформ — единственный комбинированный пробиотик с кишечнорастворимой капсулой.
- Бифиформ не имеет противопоказаний и побочных эффектов.
- Курсовая стоимость приема Бифиформ ниже, чем у других пробиотиков.\*

\* - по данным компании Ферросан, Старостин Б.Д., 2002

**Ferrøsan**

Производитель: "Ферросан А/С", Дания



**www.biform.ru**

Рег. номер П № 013677/01 - 2002